

優先権主張  
1975年7月29日  
P.25 33 821.0  
西ドイツ国



特 許 願 (特許法第18条第1項の  
規定による特許出願)

昭和 51 年 7 月 29 日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

チアゾリジン誘導体およびその製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

3. 発明者

住所 西ドイツ国アルテンハイム/タウヌス、ガルテン  
シュトラッセ8番

氏名 ハンス・ローヒエン・ランダ (外/名)

4. 特許出願人

住所 西ドイツ国フランクフルト・アム・メイン (番地なし)

名称 ヘキスト・アタケーエンゲゼルシャフト

代表者 アルベルト・シュレー  
ハンス・ハインツ・ロイター

国籍 西ドイツ国

5. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地 (相互ビル)  
電話 2612 2022

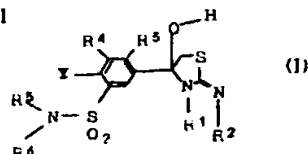
氏名 (6256) 山 下 白 51 09118C

明 細 書

1. 発明の名称 チアゾリジン誘導体およびその  
製法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 I



〔ただし式中、R<sup>1</sup>は1〜4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基、3〜6個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>は1〜6個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基(それらは場合によつては1〜2個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換されている)、3〜8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、アルキル部分に1〜2個の炭素原子を有するフェニルアルキ

① 日本国特許庁

## 公開特許公報

①特開昭 52-17468

④3公開日 昭52.(1977) 2. 9

②特願昭 51-91186

②2出願日 昭51.(1976) 7. 29

審査請求 未請求 (全23頁)

庁内整理番号

6762 44

7043 44

5921 44

⑤2日本分類

16 E351  
30 913J-23  
30 H352

⑤ Int.Cl<sup>2</sup>

C07D277/1811  
A61K 31/425

ル基を被わし、またR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>とで2ないし4個の炭素原子を有する場合により枝分かれしたアルキレン鎖を被わすこともでき、Yは塩素、臭素、またはメチル基を被わし、且つR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は水素、塩素、臭素またはメチルを被わすがただしその断基R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>は同時には水素を被わさずまた同時には塩素、臭素またはメチルを被わさないものとし、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は水素または1〜4個の炭素原子を有する低級アルキルを被わし、R<sup>6</sup>はその他にフェニルアルキル残基を被わすことができる〕のチアゾリジン誘導体ならびにそれらの薬理学的に許容しうる酸との酸付加塩。

2) 4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

3) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

4) 4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

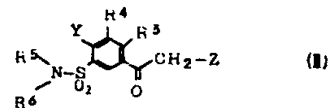
5) 4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール。

6) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

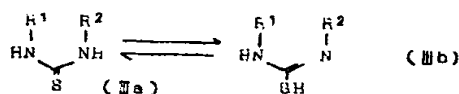
7) 3-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-

テトラヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-臭化水素酸塩。

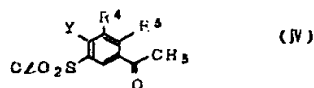
8) 前記第1項記載の化合物を製造するにあたり、a)一般式 I



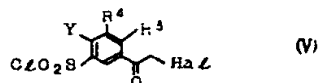
(ただし式中、R<sup>5</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> および Y は前記に記載した意味を有し、且つ Z は無機酸または有機酸の活性化されたエステル残基を裁わす)の化合物を一般式 II



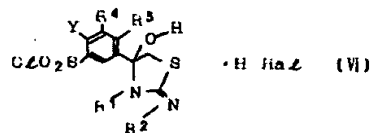
(ただし式中、R<sup>1</sup>および R<sup>2</sup>は前記に記載した意味を有する)のチオ尿素(それは式IIaおよびIIbの両方の形で存在することができる)と反応させるか、または b)一般式 IV



(ただし式中、R<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> および Y は前記に記載した意味を有する)の化合物をハロゲン化剤で処理し、得られた一般式 V

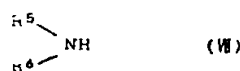


(ただし式中、R<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> および Y は前記に記載した意味を有し、且つ Hal は Cl または Br を裁わす)の α-ハロゲンケトンを経合によつては単離または精製することなく式IIのチオ尿素と反応させ、得られた一般式 VI

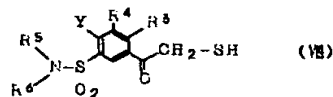


(ただし式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および Y は上記の意味を有する)のチアゾリジン誘導体を一

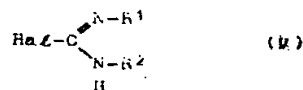
般式 VII



(ただし式中、R<sup>5</sup>および R<sup>6</sup>は上記の意味を有する)のアミン、第1級または第2級アミンと反応させるか、または c)一般式 VIII



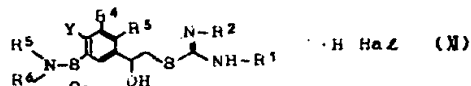
の化合物を式 IX



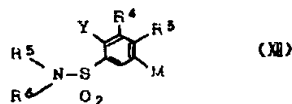
(ただしVIIIおよびIX式中、R<sup>1</sup>~R<sup>6</sup> および Y は前記に記載した意味を有し、且つ Hal は塩素または臭素を裁わす)の化合物と反応させるか、または d)式VIIIの化合物をカルボジイミド X



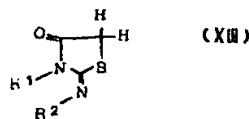
(ただし式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記に記載した意味を有する)と反応させるか、e)一般式Ⅱ



(ただし式中、 $R^1$ ~ $R^6$ および $Y$ は上記に記載した意味を有し、且つ $Hal$ は塩素または臭素を換わす)の化合物を酸化剤で処理するか、またはf)一般式Ⅲ



(ただし式中、 $R^5$ および $R^6$ は水素を換わさず、且つ $Y$ 、 $R^3$ および $R^4$ は臭素を換わさないが、それ以外の上記の意味を有し、且つ $M$ はリチウムまたは $MgBr$ 基を換わす)の化合物を一般式ⅩⅢ



(ただし式中、 $R^1$ および $R^2$ は上記の意味を有する)の化合物と反応させ、得られた反応生成物を加水分解に付し、場合によつては方法a)~f)により得られた一般式Ⅰの化合物を有機または無機酸と反応させてそれらの酸付加塩に置換するか、または得られた一般式Ⅰを有する化合物の塩を塩基で処理して式Ⅰを有する遊離の塩基性化合物に置換することを特徴とする、前記第1項記載の化合物の製造法。

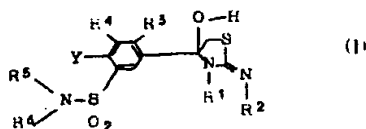
9) 前記第1項記載の化合物からなるかまたはそれを含有し、塩分排泄利尿作用を有する薬学的製剤。

10) 前記第1項記載の化合物を場合によつては薬学的担体および/または安定剤とともに、

治療上の目的に対して適当な適用形にすることを特徴とする、塩分排泄利尿作用を有する薬学的製剤の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明の対象は一般式Ⅰ

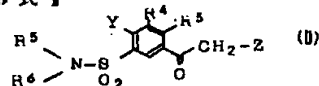


[ただし式中、 $R^1$ は1~4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル残基、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル残基を換わし、 $R^2$ は1~6個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル残基(それらは場合によつては1~2個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されている)、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、アルキル部分に1~2個の炭素原子を有するフェニルアルキル残基を換わ

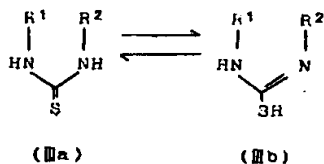
し、また $R^3$ および $R^4$ は一緒になつて2~4個の炭素原子を有する(場合によつては枝分かれしていてもよい)アルキレン鎖を換わすことでも、 $Y$ は塩素、臭素またはメチルを換わし、且つ $R^5$ および $R^6$ は水素、塩素、臭素またはメチルを換わすがただし残基 $R^3$ または $R^4$ の一方は水素を換わさないものとし、 $R^5$ および $R^6$ は水素または1~4個の炭素原子を有する低級アルキル基を換わし、 $R^6$ はその外にフェニルアルキル残基を換わすことができる]のチアゾリジン誘導体、ならびにそれらの薬学的に許容しうる鹽との酸付加塩である。

さらに本発明の対象は一般式Ⅰの化合物の製造法であり、それは

a) 一般式Ⅱ

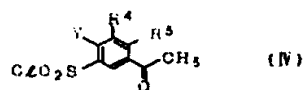


(ただし式中、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> および Y は上記に配載した意味を有し、且つ Z は無機または有機酸の誘性化されたエステル基を表わす)の化合物を一般式 III



(ただし式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は上記に配載した意味を有する) のチオ尿素 (それは式 IIIa および IIIb の両方の形で存在することができる) と反応させるか、または

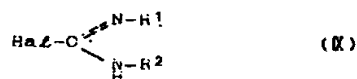
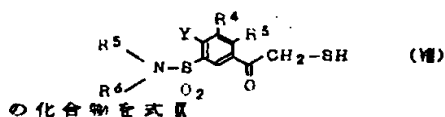
b) 一般式 IV



(ただし式中、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および Y は上記に配載した意味を有する) の化合物をハロゲン化剤

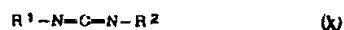
(ただし式中、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は上記の意味を有する) のアンモニア、第 1 級または第 2 級アミンと反応させるか、または

c) 一般式 V



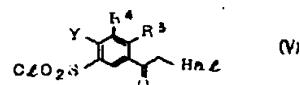
(ただし式 V および式 VI 中、R<sup>1</sup> ないし R<sup>6</sup> および Y は上記に配載した意味を有し、Hal は塩素または臭素を表わす) の化合物と反応させるか、

d) 式 V の化合物をカルバジイミド X

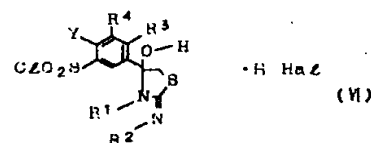


(ただし式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は上記に配載した意味を有する) と反応させるか、

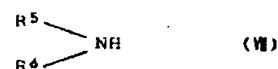
で処理し、得られた一般式 V



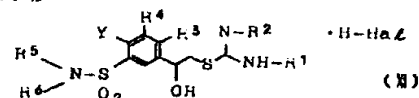
(ただし式中、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および Y は上記に配載した意味を有し、且つ Hal は Cl または Br を表わす) の α-ハロゲンケトンと縮合によつては単離または精製することなく式 III のチオ尿素と反応させ、得られた一般式 VII



(ただし式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および Y は上記の意味を有する) のチアゾリジン誘導体を一般式 VIII

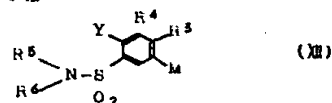


e) 一般式 IX

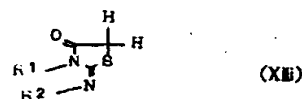


(ただし式中、R<sup>1</sup>~R<sup>6</sup> および Y は上記に配載した意味を有し、且つ Hal は塩素または臭素を表わす) の化合物を酸化剤で処理するか、または

f) 一般式 X



(ただし式中、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は水素を表わさず、且つ Y, R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は臭素を表わさないが、それ以外の上記の意味を有し、且つ M はリチウムまたは MgBr 基を表わす) の化合物を一般式 XII



(ただし式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は上記の意味を有する)の化合物と反応させ、得られた反応生成物を加水分解に付し、

そして任意に方法a)~f)により得られた一般式Iの化合物を有機または無機の酸と反応させてそれらの酸付加塩を生成するか、または得られた一般式Iの化合物の塩を塩基で処理し、式Iを有する遊離の塩基性化合物に変換することを特徴とする。

無機酸としてはたとえばハロゲン化水素酸とたとえば塩酸および臭化水素酸、ならびに硫酸、硝酸およびアミノ酸酸があげられる。

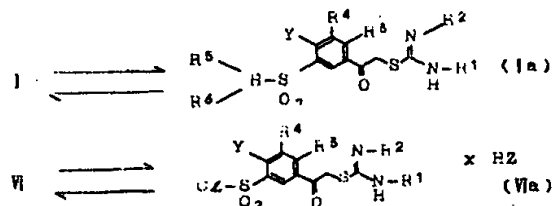
有機酸としてはたとえば酢酸、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、メタンスルホン酸、D-トルエンスルホン酸などがあ

在する。両方の環状異性体IまたはIIまたはそれらの酸付加塩のいずれが優先的に存在するかということは、その状態における置換基R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>の特定の立体的な特定の大きさに関係して、立体的により小さな置換基がチアゾリジン環系の3位に優先的に存在する。簡単のため本発明による化合物に対して各物質の可能な異性形または互変異性形のうちの1つだけが示されている。

方法a)は、化合物IIをチオ尿素IIと1:1ないし1:1.5のモル比で反応させることにより有利に行なわれる。チオ尿素を大過剰モル使用しても一般に著しい有利性は得られない。その反応は不活性溶媒、たとえば無性有機溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコ

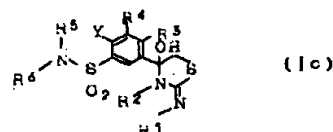
ルられる。

化合物IおよびIIはそれらの互変異性形で存在することができる。



本発明による式Iの化合物はさらにそれらの可能な幾何異性構造で存在することができる。

平衡状態において開鎖状互変異性形Iaよりも式Iの環状化合物が優位に存在し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が異なっている場合には式Ic



の位置異性化合物およびそれらの酸付加塩も存

在する。両方の環状異性体IまたはIIまたはそれらの酸付加塩のいずれが優先的に存在するかということは、その状態における置換基R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>の特定の立体的な特定の大きさに関係して、立体的により小さな置換基がチアゾリジン環系の3位に優先的に存在する。簡単のため本発明による化合物に対して各物質の可能な異性形または互変異性形のうちの1つだけが示されている。

方法a)は、化合物IIをチオ尿素IIと1:1ないし1:1.5のモル比で反応させることにより有利に行なわれる。チオ尿素を大過剰モル使用しても一般に著しい有利性は得られない。その反応は不活性溶媒、たとえば無性有機溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコ

ールジメチルエーテルおよびその類似物中で有利に行なわれる。しかしながら特に有利な反応媒質としては、酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステル、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール特にメタノール、エタノール、イソプロパノール、ならびに低級ジアルキルケトンたとえばアセトン、メチルエチルケトンが示される。また上記に記載した溶媒の混合物も使用することができる。たとえば単独ではあまり適当でない溶媒と上記に記載した溶媒との混合物、たとえばメタノール/ベンゼン、エタノール/トルエン、メタノール/ジエチルエーテル、エタノール/四塩化炭素、アセトン/クロロホルムを使用することもでき、その融解性溶媒が過剰に存在するのが有利である。その場合それらの反応物質をそれぞれ溶媒に溶解するかまたは溶解

することができる。原則として触媒を併用せずに反応物質を加えることができ、特に可能な限り低い温度のチオ尿素を融点以上で処理する場合にそうすることができる。しかしながら触媒反応が進行する結果として副反応が生起する可能性があり、したがってこの方法は溶媒中で反応させる方法と比較すると有利ではない。その反応は過熱に免れして進行し0~100℃好ましくは10~70℃で行なうことができる。20~55℃の範囲の温度が特に有利である。

反応時間は反応温度により広範囲にわたり、高い温度範囲では2分間でありまた低温の場合60分間にも及ぶ。有利な温度範囲では一般にその反応時間は5分間ないし40分間である。

脱付加塩の形の化合物Iは難溶性のためしは反応の進行中に沈殿することがある。その場合任意に反応終了後に適当な沈殿剤を加える

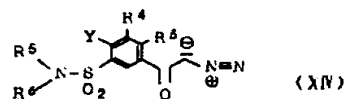
ことにより収率を高めることができる。沈殿剤としてはたとえは炭化水素たとえはベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、四塩化炭素が使用され、特にアルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえは酢酸エチルエステルおよび酢酸ロブチルエステルがあげられ、4~8個の炭素原子を有するジアルキルエーテルたとえはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびジロブチルエーテルが最も適当である。反応を行なったのちに溶液が得られる場合には、任意に反応溶液を前以つて濃縮したのちに、上記に記載した沈殿剤の1つを用いて化合物Iの塩を好ましく沈殿させるか、または不均質なごみを除去するためにその溶液を溶液下に上記に記載した沈殿剤の中に伊通して加えるのが有利である。化合物IIのチオ尿素III

との反応は最も好ましい条件下では実質的に定量的に進行するので、得られた目的の化合物の粗生成物は大抵の場合すでに分析的に純粋である。

使用されるチオ尿素IIIについては大部分文献に記載されている物質が問題になつてゐる。それらはアミンをイソチオシアネート、二硫化炭素またはチオフオスゲンと反応させることにより既知の方法で製造される【Houben-Weyl 著「Methoden der organischen Chemie」第2巻第854頁(1955)を参照】。

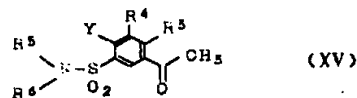
式Iの化合物において活性化されたエステルの特徴Zとしては、たとえはCl、Br、J、  
-O-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、O<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、  
O<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-O- が問題になる。それらは種々の方法により得ることができる。

たとえは一般式XIV



のジアゾケトンを経て処理し式IIのケトンに変換することができる。

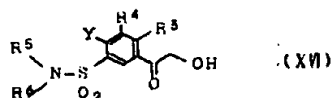
ジアゾアルカンは極めて有毒で爆発性があり自づ取り扱いが困難であるので、一般式XV



の化合物を適当なハロゲン化剤、たとえは元素状の塩素または臭素、スルフリルクロリド、モノクロル炭素、臭化銅二銅、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸イミドと文献に知られている条件下に反応させることにより、式II(ただし式中、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> およびYは上記の意味を有し、且つZは塩素または臭素を表わす)の化

化合物を製造するのが有利である。

最後に式Ⅱの化合物は一般式 XVI



のローヒドロキシケトンを経験既知の条件下に有機および無機酸の活性化された誘導体、たとえばメタンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、チオニルクロリド、三塩化砒、三臭化砒、オキシ塩化砒、p-ニトロベンジルクロリドと反応させることによつてもなお得ることができる。

方法b)によれば一般式Ⅳのスルホクロリドをハロゲン化剤たとえば元素状塩素、スルフリルクロリド、モノクロル炭素、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸イミドと反応させるが、特

にてもよい。臭素を添加するための希釈剤としては上に記載した不活性溶媒またはそれらの混合物が適当である。

化合物Ⅳの臭化第二銅によるブロム化はJ. Org. Chem. 第29巻第3459頁(1964)に記載された方法と同様に行なわれるが、その際ケトンⅣを水およびアルコールを含まない酢酸エステルまたは酢酸エステル/クロロホルム混合物中で2モルの当量にした臭化第二銅とともに、臭化第二銅の暗黒色が消失しその代りに紅色の臭化第一銅が沈殿するまで煮沸し、次いで伊達により分離することができる。

塩素化剤としては特にスルフリルクロリドが適しており、それを適当な溶媒中、好ましくはハロゲン化炭化水素たとえばクロロホルムまたは四塩化炭素中の化合物Ⅳの溶液または懸濁物と反応させる。好ましくは5~30時間、10°

特開第52 17468(7)

に元素状臭素または臭化第二銅と反応させる。

Ⅳを臭素でハロゲン化する際には、不活性溶媒たとえばハロゲン化炭化水素たとえばクロロホルムまたはメチレンクロリド、氷酢酸好ましくは酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ローブテルエステル、または上記の溶媒の混合物中で、当量数のⅣの溶液または懸濁物に0°ないし50°で、好ましくは10°~35°で臭素を希釈せずにかまたは希釈して添加するという方法で有利に行なわれる。ケトンのハロゲン化は酸により触媒作用を受けるので、触媒量の酸好ましくは臭化水素酸を最初から加えておくか、または少量の臭素を添加しつつハロゲンの色が消えるまでその反応混合物を加温することにより、反応に必要なプロトンを生じさせる。その加熱時間であれば上に記載した温度範囲を越

~100°、好ましくは20°~80°の温度範囲で反応を行ない、場合によつては前以つてその反応混合物を濃縮したのちに氷水で加水分解し且つ有機相を後処理する。

各方法により得られた溶液または懸濁物を適当には減圧下に蒸発させ、残留物として得られた化合物Ⅴを不活性溶媒たとえばベンゼン、トルエン、四塩化炭素、シクロヘキサン、石油エーテルなどからの結晶化により精製する。しかしながら有利にはそのようにして得られた化合物Ⅴをさらに精製操作を行なわずに、適当な不活性溶媒中で当量数のチオ尿素Ⅲと反応させて一般式Ⅶの化合物に置換する。ハロゲンケトンⅤを前以つて単離せずにチオ尿素Ⅲと反応させる場合、使用すべきチオ尿素Ⅲの量は各ケトンⅤに対して計算される。1モルのチオ尿素を使用した場合Ⅶの収率を高めることができるが、

他方大過剰のⅢを使用しても著しい利点は得られない。不活性溶媒としてはたとえば純粋なジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミド、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどが使用される。特に適当な溶媒としては酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸コブチルエステルならびに低級シアルキルクトンたとえばアセトンおよびメチルエチルクトンがあげられる。上述の溶媒の混合物も全く同様に使用することができる。その反応は適度に発熱して進行し、0°〜60°好ましくは20°〜40°で行なわれる。その反応時間は特に適用される反応温度によつて異なり、5分間から40分間の間である。

式Ⅶのチアゾリジンは大抵の場合融溶性で反

とができる。しかしながら化合物Ⅶに強く熱を加えるのを避けるために沈澱法が特に有利である。さらに式Ⅶの各種生成物を母核で不活性な溶媒たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、ニトロメタンに0°〜30°で溶解し、場合によつてはその溶液を活性炭で処理し、伊達したのちに上述の沈澱剤を用いてその化合物を沈澱させる。

ハロゲンクトンⅤのチオ尿素Ⅲとの反応によりチアゾリジンⅦを生成する際の反応経路が一般的であることは、まずチオ尿素ⅢがⅤのプロムクトン誘導と特異的に反応しクロルスルホニル基は攻撃されないということ、つぎに化合物ⅤおよびⅦのスルホクロリド基は弱塩基として反応するチオ尿素Ⅲが存在するにもかかわらず化合物Ⅶのヒドロキシル基とは反応しないと

反応が進行するにつれて沈澱してくる。そこで反応が終わつた時点で、必要な場合には前以つて沈澱したのちに適当な沈澱剤を加えることによりⅦの収率を改善することができる。沈澱剤としては方法a)で使用した溶媒と同様の性質のものが適している。反応終了後に溶媒が得られるので、必要な場合には前以つてその反応混合物を濃縮したのちに、上記に挙げた沈澱剤を用いて式Ⅶの化合物を適当に沈澱させるか、または攪拌しながら各沈澱剤中に伊達して加えるのが有利である。そのようにして製造された式Ⅶの化合物は一般に純度の高い点ですぐれている。それにもかかわらず化合物Ⅶの精製が是非とも必要である場合には、それらを不活性で適当なそしてできるだけ水およびアルコールを含まない溶媒たとえばアセトン、メチルエチルクトン、アセトニトリル、ニトロメタンから再結晶する

いう点を考慮すると急ぐべきことである。

そのようにして得られた一般式Ⅶのスルホン酸クロリドを式Ⅷのアミノアまたはアミンと反応させて、式Ⅰの化合物を生成する。その際アミノアおよびアミンⅧの水溶液ならびに液体アミノアまたは純粋なアミンを過剰に使用することができ、その場合過剰のアミノアまたはアミンは同時に溶媒としても働く。その反応は有機溶媒中で、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル中でも同様に行なうことができ、その他にももちろん1〜4個の炭素原子を含む低級アルコール、たとえばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールが特に適している。スルホクロリドⅦをスルホンアミドⅠに変換するためには、2モル



の補助塩基の存在下に1モルのアンモニアまたはアミン類が無効的に必要である。それゆえに反応を行なう際にはスルホクロリドⅥ/モルあたり少なくとも3モルのアンモニアまたはアミン類を使用するような方法で行なうことができる。この反応においてはスルホクロリド/モルあたり3〜7モルのアンモニアまたはアミン類を使用するのが有利であるが、大過剰の量を使用することもできる。補助塩基の存在下に操作する場合に1/モルまたは2モルのアンモニアまたはアミン類を用いても操作することができ、その場合約1〜6モル当量の補助塩基が使用される。補助塩基としては無機および有機の水酸化物、炭酸塩および重炭酸塩ならびに弱い無機および有機酸の塩溶液が適当であり、すべての場合に第3級アミンとたとえばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、メチル-ジシクロヘ

キシルアミン、エチル-ジシクロヘキシルアミンは特に有利である。第3級アミンもまた過剰に使用することができ、さらに溶解を加えることなしに反応を質として働くことができる。その反応は発熱して進行するので冷却するのが有利であり、 $-35^{\circ}$  および  $+60^{\circ}\text{C}$  の間の温度で、好ましくは  $+10^{\circ}$  および  $+35^{\circ}\text{C}$  の間の温度で操作される。反応時間は少なくとも30分はかかるはずであり、その反応は遅くとも2日後に中止することができ、その場合反応時間を長くしても著しい利益は得られない。反応時間が6〜20時間であるのが好ましい。後処理をする際には以下のように行なうのが有利である。すなわち必要な場合にはアミンを除去し且つその反応混合物を濃縮したのちに、水で希釈すると難溶性の化合物Ⅰが沈殿してくる。そのようにして製造した化合物Ⅰにおいて  $\text{R}^5$  または  $\text{R}^6$  が水素

原子を挟む場合には、できるだけpHを2.5〜5.5に調整すべきである。化合物Ⅰは大体は水で沈殿させたのちただちに粘稠な油の形で分離し、それは特に置換基  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が小さい場合に幾分急速に結晶化してくる。適当な溶媒たとえば水、エーテル、ジイソプロピルエーテル、四塩化炭素、石油エーテル、酢酸n-ブチルエステルなどで回収処理することにより、結晶化を促進することができる。

化合物Ⅰは水で沈殿させたのち適当な溶媒好ましくは酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステルまたは酢酸エチルエステルを用いて抽出することもできる。抽出液を適当な乾燥剤たとえば硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥したのち、好ましくは減圧下にその溶液を蒸発させることにより化合物Ⅰを得る。

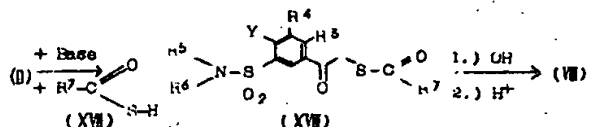
また化合物Ⅰをさらに単離精製することなくプロトン酸II-2で処理することにより、対応する酸が付加した生成物に変換することもできる。

方法c)によれば式Ⅵの化合物を溶液中で式Ⅲの既知化合物と反応させる。溶媒としては1〜4個の炭素原子を有する低級アルコールならびにアルキル部分に1〜4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルが特に適している。その反応は一般に  $0^{\circ}\sim 60^{\circ}\text{C}$  好ましくは  $15^{\circ}\sim 35^{\circ}\text{C}$  の温度範囲で行なわれ、その場合反応時間は3〜60時間である。特に  $\text{R}^5$  である水素の側に  $\text{R}^6$  である置換つた有機残基たとえば第3級ブチルがスルファモイル基に結合しているような化合物Ⅵ、または  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  がそれぞれ置換基として有機基を有するような化合物Ⅵ

は常にこの反応に添していることが示される。

方法 d)を実施するために水を含まない不活性な極性溶媒（たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル）中の式Ⅷのメルカプトケトンと式Ⅹのカルボジイミドと 1:1 のモル比で反応させる。式Ⅷの化合物に対する置換基  $R^3$  および  $R^4$  は、方法 c) で好ましいとされた基と同一のものが適当である。0°~40℃、好ましくは 10°~30℃ の温度範囲でその反応を行なうことができその場合反応時間は 1~20 時間である。

方法 e) および d) で使用される式Ⅷの化合物は種々の方法で容易に製造することができる。たとえば式Ⅶの化合物を水性またはアルコール性媒質中 / 塩基の塩基（たとえば KOH）の存在下に式ⅩⅦのチオ炭酸



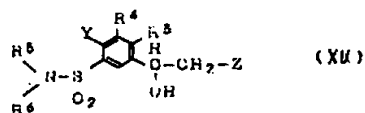
好ましくはチオ酢酸（ $R^7 = \text{CH}_3$ ）と反応させて一般式ⅩⅦのチオエステルに変換することができ、それは弱アルカリ性媒質中で式Ⅷの化合物に加水分解される。

もう 1 つの可能性は化合物Ⅶを不活性溶媒中のアルカリ金属水酸化物、たとえばジメチルホルムアミド中の水酸化ナトリウムまたはカリウムと 0°~40℃ の温度で反応させることにある。それを化合物Ⅷに導く方法は文献に知られている。

方法 e) によれば一般式Ⅶの化合物を適当な酸化剤好ましくは活性二酸化マンガンを処理し式Ⅰの化合物またはその酸付加塩に変換する。溶媒としてハロゲン化炭化水素たとえばメチレン

クロリド、クロロホルム、テトラクロルエタンを使用するのが好ましく、その場合 0°~40℃、好ましくは 20°~30℃ の温度で 10~60 時間反応が行なわれる。

式Ⅲ（ただし式中、Z は塩基または臭素を含むのが好ましい）のハロゲンケトンとたとえば *Arzneimittel-Forsch.* 第 22 巻第 2095 頁（1972）により、適当な還元剤好ましくは細水酸化ナトリウムを用いてメタノール中 0°~25℃ の温度で処理し式ⅩⅧ

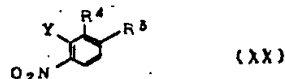


の化合物に変換することにより、式Ⅲの化合物が得られる。化合物ⅩⅧをハロゲン化アルキルとして式Ⅲのチオ炭酸と反応させ、式Ⅲのイソチクロニウム塩を生成する。その反応条件は方法 a)

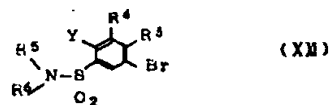
に対する条件と同様である。

方法 f) においては式Ⅲ（ただし式中、 $R^5$  および  $R^4$  は水素ではなく、且つ  $R^5$  および  $R^4$  は臭素ではない）の化合物を式ⅩⅧの文献既知の化合物と反応させる。化合物ⅢおよびⅩⅧの有利には 1:1 ないし 1:1.5 のモル比で、金属有機物の反応に対する普通の不活性且つ水を含まない溶媒好ましくはエーテルまたはテトラヒドロフラン中で反応させる。その際 0°~60℃ の温度範囲が選ばれ、好ましくは 15°~35℃ の温度で操作され且つ反応時間は 1~30 時間である。その際化合物Ⅲの溶液に化合物ⅩⅧの溶液を滴加するという方法で行なうことができるが、しかしながら逆の方法が特に有利であり、その場合金属有機化合物Ⅲの 1 モル溶液を、上記の溶媒中の化合物ⅩⅧの 1 ないし 1.5 モル溶液に滴加する。反応終了後金属有機物の反応に対する常法でその反応

生成物を加水分解する。たとえばその反応生成物を $-5^{\circ}\sim+20^{\circ}$ の温度で飽和の水性塩化アンモニウム溶液中 $6\sim8$ のpH範囲に保つという方法で行なわれる。そのようにして得られた式Iを有する化合物のそれより先の後処理は方法b)と同様に行なわれる。方法c)で使用される式IIIの化合物はたとえば式XX



の化合物のニトロ基に対するメタ位をブロム化し、そのニトロ基を還元しそのようにして得られたアミノ化合物をジアゾ化してMeerwein反応に付し、その後式IIIのアミンと反応させて式XIII

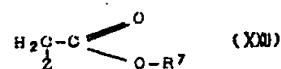


(ただし式中、R5およびR6は水素ではない)の

および副反応が生起しない場合には、化合物Iを $0^{\circ}\sim40^{\circ}$ の温度で純粋な酸に加えることができる。しかしながら溶液中で、たとえば水または有機溶媒たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分に $1\sim4$ 個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチルエチルケトンなどの中で操作するのが有利であり、その場合 $1\sim4$ 個の炭素原子を有する低級アルコールが特に適していることが示されている。ここにおいて化合物I/モルあたり $1\sim1.5$ モルの酸H-2が使用されるが、また大量の酸を使用することもできる。 $0^{\circ}\sim40^{\circ}$ 、好ましくは $10^{\circ}\sim25^{\circ}$ の温度で操作するのが適当である。その反応は適度に発熱的である。

水溶液中で操作する場合一般に化合物Iの溶液に過酸H-2を加えることにより行なわれ、

特開 17468(11)  
化合物に置換することにより製造される。最後に化合物XIIIを文献既知の方法により不活性な水を含むい溶液(たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル)中で式IIIの化合物に置換する。方法c)で使用される式XIIIの化合物は大部分文献既知であり、式IIIのチオ尿素を一般式XIII



(ただし式中、R7は水素、メチルまたはエチルを数わすのが好ましく、且つR7は塩素または臭素を数わす)の $\alpha$ -ハロゲン酸またはそのエステルと反応させることにより得られる[R.C. Elderfield 著 [Heterocyclic Compounds] 第5巻第6/6頁(1957)参照]。

式Iの化合物は適当な溶媒中で式H-2の酸と可逆的に反応する。それらが液体であるかまたは実質的に $40^{\circ}$ 未満の融点を有する場合、

こくされにのみ別記する酸付加化合物が分離してくる。おそれられる場合には注意深く水を蒸発させることにより本発明による塩を単離するのが適当であり、凍結乾燥により単離するのが好ましい。有機溶媒中で操作する場合それぞれの酸H-2を加えたのちしばしばは酸付加塩が溶解性で沈殿する。酸液が得られる場合には必要ならば前記つて溶解したのちに過剰な沈殿剤を用いて酸付加化合物を沈殿させる。沈殿剤としては同様の目的で方法Iに記載した溶媒が適している。

上記の酸付加生成物はまたきわめて高純度の場合しばしば粘稠な油の形でかまたは無定形のガラス状生成物として沈殿する。これらの無定形生成物は必要な場合には有機溶媒で処理しながら $40^{\circ}\sim80^{\circ}$ に加熱することにより、しばしば結晶化させることができる。結晶化を促進

する溶液としては特にアルキル部分にノ〜4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸n-プロピルエステル、ならびに低級ジアルキルケトンたとえばアセトンまたはメチルエチルケトン、低級ジアルキルエーテルたとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはジ-n-ブチルエーテル、ならびにアセトニトリル、ニトロメタンが適当であり、ある場合にはまた低級アルコールたとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールも適当である。

上記の溶剤加生成物は適当な溶液中塩基で処理することにより、プロトンを脱離して一般式Iの化合物を生成することができる。塩基としてはたとえば無機の水酸化物たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、

の他の溶液もまた使用することができる。化合物Iを生成するこの反応は自動的に生ずる。その反応は-35〜+100°C、好ましくは0に近い温度で行なわれる。水と中和しうる有機酸を使用した場合、必要ならば前もつてその反応混合物を中和したのちに、水を加えることにより式Iの遊離塩基を沈殿させる。水と中和しない遊離基を使用する場合には、反応後その反応混合物を水洗し、必要ならば前もつて乾燥したのちに有機溶媒を蒸発せよという操作で行なうのが有利である。

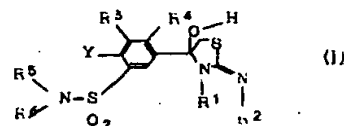
本発明による式Iの化合物またはそれらの光学学的に許容しうる塩のうち、R<sup>1</sup>がメチル、エチル、アリルまたはシクロプロピルを被わし、R<sup>2</sup>が場合によりノ〜2個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換されたノ〜4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基、5〜

水酸化カルシウムまたは水酸化バリウム、炭酸塩または重炭酸塩たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、アンモニアおよびアミンたとえばトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、メチルジシクロヘキシルアミンの溶液がある。









水性溶液中で操作する場合遊離性の遊離塩基性化合物Iが沈殿し、沈澱するかまたは有機溶媒好ましくは酢酸エチルエステルを用いて抽出することにより分離し且つ単離することができる。有機の反応媒質としては特にノ〜4個の炭素原子を有する低級アルコール好ましくはメタノールおよびエタノールが適しているが、酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミドおよびそ

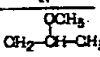

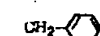
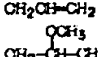

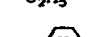

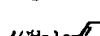


の他の炭素原子を有するシクロアルキル基およびベンジル基を被わし、Yが塩素または臭素を被わし、R<sup>3</sup>が水素を被わす場合にR<sup>4</sup>が塩素または臭素を被わすか、またはR<sup>4</sup>が水素を被わす場合にR<sup>3</sup>は塩素または臭素を被わし、且つR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は水素を被わす場合の化合物が特に興味深い。







実施例に記載したター（3-スルファモイル-フエニル）-ノ,3-チアソリジン-ターオール以外に、たとえばつぎの表に一括記載した一般式I

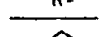

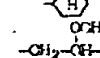

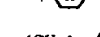
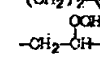
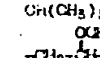







の化合物またはそれらの溶剤加生成物もまた本発明により得ることができる。

N <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Cl
2	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	H	H	Cl
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Cl	H	H	Cl
4	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	H	Cl
5			H	Cl	H	H	Cl
6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	H	Cl
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	H	Cl
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Cl
9	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Cl
10	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
11	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
13	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
14	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	H	Cl
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
16	CH <sub>3</sub>		H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl

N <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
17	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	Cl
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	Cl
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Cl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
23	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> - 	Cl
24	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	CH <sub>2</sub> - 	Cl
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	H	Cl
27	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Br	H	H	Cl
28	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl
29	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	H	Br	H	H	Cl
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> - 	H	Br	H	H	Cl
31	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Br	H	H	Cl




N <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
33	CH <sub>3</sub>		H	Br	H	H	Cl
34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	H	Br
35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	H	Br
36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CHOHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Br	H	H	Br
37	CH <sub>3</sub>		H	Br	H	H	Br
38	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	Br	H	H	Br
39	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	H	Br
40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Br	H	H	Br
41	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Br
42	CH		H	Br	H	H	Br
43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
44	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
45	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
46	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH=CH-CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
47	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl

N <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
48	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
49	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
50	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
51	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	Br
52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Br
53	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	H	Br
54	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	H	Br
55	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Cl	H	H	Br
56	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Br
57	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
58	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
59	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
60	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
61	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	Br
62	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	Br
63	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl	H	H	H	Br

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
64	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	Br
65	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	Br
66	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Cl	H	H	H	Br
67	CH <sub>3</sub>		Br	H	H	H	Br
68	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	Br	H	H	H	Br
69	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	Br
70	CH <sub>3</sub>		Br	H	H	H	Br
71	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	Cl
72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	Cl
73	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Br	H	H	H	Cl
74	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	H	H	H	Cl
75	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	Br	H	H	H	Cl
76	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Br	H	H	H	Cl
77	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	Cl
78	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl

換基にきわめて依存している。驚くべきことには本法による新規な生成物は、これらの特定の核置換に関係なくベンゼン環の3位にスルホンアミド基を導入することにより、きわめて強い塩分排泄利尿作用を有し、しかもそれらは定性的にも定量的にも既知のチアゾリジン誘導体よりも明らかにすぐれている。さらにあまり望ましくない肛門直腸性および中枢神経刺激作用成分ははるかに抑制されている。

新規な本法による生成物の塩分排泄利尿作用は経口により50mg/kgの単位投与量でラットにおいて決定された。それによるとそれらは塩分排泄利尿活性を有することが知られているチアジド群たとえばヒドロクロチアジドの商業上の製剤およびクロルサリドンの商業上の製剤よりも優れている。さらに新規な本法による製品は、おそらくクロルサリドンのそれに相当する

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
80	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
81	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
82	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
83	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
84	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br

本法による生成物は有用な医薬品でありきわめて強い利尿作用および塩分排泄作用により特徴される。

α-アリール-1,3-チアゾリジン-4-オール誘導体の肛門直腸性、中枢神経系刺激作用および利尿作用に關しては、二、三の特許明細書(ドイツ公開特許第1,935,674号明細書、米国特許第3,671,534号明細書を参照)に報告されており、そこには芳香環にスルホンアミド基が結合していない化合物について論じられており、その利尿作用はチアゾリジン環の特定の置

程の長期持続性の作用時間において秀でている。それゆえに新規な本法による生成物は特に高血圧状態の治療に適しており、その場合現在一般に行なわれているようにそれらは血圧降下剤と組み合わせて使用される。

新規な本化合物の治療上の製剤としてはなかなく錠剤、糖衣丸、カプセル剤、坐薬ならびに非経口的(静脈内、皮下および筋肉内)投与のためのアンブルがある。本法による生成物は好ましくはそれらの酸付加生成物の形でこれらの製剤に含まれる。治療上の単位投与量は5〜500mgである。これらの製剤は特に高血圧の治療においては普通の賦形剤および担体の他に抗高血圧剤、たとえばレセルピン、ヒドララジン、グアネチン、α-メチルドーパまたはクロニジンをも含有することができる。

その他にカリウム滞留性化合物、たとえばア

ルドステロン拮抗物質たとえはスピロノラクトン、またはブゾイドアルドステロン拮抗物質たとえはトリブムチレンまたはアミロリドとの治療上の組み合わせ製剤が興味深い。さらに種々の剤形、たとえは錠剤、錠剤、沸騰錠剤、シロップなどにおけるK<sup>+</sup>置換が問題になる。

以下の例において実施例の融点および分解点は補正されていない。IRスペクトルはKBr中で測定され、記載されているIRスペクトルのデータは機械的に測定されたスペクトルであり尚ほに補正されていない。

実施例1 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3,4-ジクロル-5-スルファモイル安息香酸をチオニルクロリド100ml中で還流冷却

つ加え、水/リットルを用いて2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノンを沈降させる。無色結晶、m.p. 191°(イソプロパノール)。

d) 2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン6gおよび1,3-ジエチルチオ尿素2.6gをメタノール40ml中40°で15分間加熱し、ジイソプロピルエーテル200mlを用いて3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩を沈降させ、且つ酢酸エステル下に結晶させる。無色結晶、m.p. 158°。

実施例2 3-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシン-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]-ピリミジン塩酸

時間457 17468 (15)  
塩を付して4時間煮沸し、0°で20時間放置したのち無色結晶の3,4-ジクロル-5-スルファモイルベンゾイルクロリドを分別する。無色結晶、m.p. 195°C(分解)。

b) ジエチルエーテル400ml中のN-ニトロソ-N-メチル尿素50gから製造したジアゾメタンの乾燥溶液中に、-5°ないし+5°Cでジアゾメタンを用いる操作に必要な保安方法を厳守しながら、3,4-ジクロル-5-スルファモイルベンゾイルクロリド29gを少量ずつ攪拌下に加え、且つ3,4-ジクロル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンの淡黄色の結晶性沈殿(m.p. 204°C(分解))を採取する。

c) 3,4-ジクロル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン25gをジエチレングリコールジメチルエーテル100mlおよび塩酸50mlの冷却且つ攪拌された浴槽中に少量ず

塩

実施例1dに記載した操作と同様にして、

2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン6gおよび3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジン-チオール2.35gから得られる。m.p. 188°C(分解)。

実施例3 4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

実施例1dと同様にして2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン6/9および1,3-ジイソプロピルチオ尿素から得られる。m.p. 171°C(分解)。

実施例4 4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-

2-メチルイミノ-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール-臭化水素酸塩

a) エタノール310cc中の2',4'-ジクロル-5'-  
-ニトロ-アセトフェノン8gに鉄屑6.1gお  
よび濃塩酸65ccを加えたのち、遊流冷却器を  
付して4時間煮沸する。溶液を蒸発させたのち  
水を加え、酢酸エステルで抽出し、且つ酢酸エ  
ステルを濃縮することにより5'-アミノ-2',4'-  
-ジクロルアセトフェノンを単離する。無色結  
晶、m.p. 74°。

b) 5'-アミノ-2',4'-ジクロルアセトフェノ  
ン3.3gを15%塩酸330ccに溶解し、且つ  
亜硝酸ナトリウム1.6gの水30cc溶液を用い  
て0°でジアゾ化する。

次いで上記のジアゾニウムクロリドの冷却溶  
液を、802を飽和した氷酢酸溶液400ccおよ  
び塩化第二銅2水和物1.3gの攪拌された懸濁

物に少量ずつ加え、毎量で15分間攪拌し、且  
つ水800ccを用いて2',4'-ジクロル-5'-ク  
ロルスルホニル-アセトフェノンを沈殿させる。  
m.p. 71°。

c) 2',4'-ジクロル-5'-クロルスルホニル-  
アセトフェノン47gを水性アンモニア(25%)  
20ccおよびメタノール20ccの混合物に加え  
る。10時間放置後その反応容量の半量まで減  
圧下に蒸発させ、結晶性の2',4'-ジクロル-5'-  
-スルファモイル-アセトフェノン(m.p. 166  
°)を回収する。

d) 酢酸エステル250cc中2',4'-ジクロル-  
5'-スルファモイル-アセトフェノン26.8gの  
懸濁物に、酢酸エステル60cc中に臭素1.6g  
を加えて製造した溶液20ccを一炭に加え、臭  
素の色が瞬間的に消失するまで遊流冷却器を付  
して煮沸する。

つぎに冷却し20ないし30°Cで残りの臭素  
溶液を滴加し、溶液を除去し且つ少量の酢酸エ  
ステルを加えたのち結晶性の2-ブロム-2',4'-  
-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェ  
ノンを吸引濾過する。m.p. 119~121°C。

e) 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファ  
モイル-アセトフェノン7gおよび1,3-ジ  
メチルチオ尿素2.5gをメタノール50cc中で  
20時間反応させ、4-(2',4'-ジクロル-5'-  
-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-  
-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オ  
ール-臭化水素酸塩の沈殿を回収し、且つアセ  
トンで洗浄する。m.p. 239°(分解)。

実施例5 3-(2',4'-ジクロル-5'-スルファ  
モイルフェニル)-3-ヒドロキ  
シ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダ  
ゾ[2,1-b]チアゾール臭化水素酸塩

実施例4に記載した操作と同様にして、2-  
-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ  
ル-アセトフェノン3.3gおよびイミダゾリジ  
ン-2-チオン1gから得られる。m.p. 225  
°(分解)。

実施例6 3-エチル-4-(2',4'-ジクロル  
-5'-スルファモイルフェニル)-  
2-イソブチルイミノ-1,3-チア  
ゾリジン-4-オール臭化水素酸塩  
2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファ  
モイル-アセトフェノン3.5gを1-エチル-  
3-イソブチルチオ尿素1.6gとアセトン30  
cc中無量で24時間反応させ、無量に酢酸エス  
テル30ccを用いて沈殿させることにより得ら  
れる。m.p. 206°(分解)。

実施例7 4-(2',4'-ジクロル-5'-スルファ  
モイルフェニル)-2-シクロヘ



キシルイミノ-3-メチル-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水素  
酸塩

実施例6と同様にして2-ブロム-2',4'-ジ  
クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン  
3.5gおよび1-シクロヘキシル-3-メチル  
チオ尿素1.7gから得られる。m.p. 152°(分  
解)。

実施例8 3-アリル-2-アリルイミノ-4-  
(2,4-ジクロル-5-スルファ  
モイルフェニル)-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例6と同様にして2-ブロム-2',4'-ジ  
クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン  
3.5gおよび1,3-ジアリル-チオ尿素から得  
られる。m.p. 202°(分解)。

実施例9 3-エチル-2-エチルイミノ-4-

を回収し且つ酢酸エステルで洗浄する。m.p.  
161-163°。

実施例11 4-(2,4-ジクロル-5-スル  
ファモイルフェニル)-3-シク  
ロプロピル-2-シクロプロピル  
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-  
オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-  
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ  
ル-アセトフェノン3.5gおよび1,3-ジシク  
ロプロピルチオ尿素1.6gから得られる。m.p.  
276°C(分解)。

実施例12 3-ブチル-2-ブチルイミノ-  
4-(2,4-ジクロル-5-スル  
ファモイルフェニル)-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水  
素酸塩

4-(2,4-ジクロル-5-スルファ  
モイルフェニル)-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-  
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ  
ル-アセトフェノン3.5gおよび1,3-ジエチ  
ルチオ尿素1.3gから得られる。m.p. 202°  
(分解)。

実施例10 4-(2,4-ジクロル-5-スル  
ファモイルフェニル)-3-シク  
ロヘキシル-2-シクロヘキシル  
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-  
オール臭化水素酸塩

2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファ  
モイルアセトフェノン3.5gを酢酸エステル  
40cc中で1,3-ジシクロヘキシルチオ尿素  
2.4gと反応させる。20°Cで1夜放置後結晶

を回収し且つ酢酸エステルで洗浄する。m.p.  
194°C(分解)。

実施例13 2-ベンジルイミノ-4-(2,4-  
ジクロル-5-スルファモイ  
ルフェニル)-3-メチル-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水  
素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-  
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ  
ル-アセトフェノン3.5gおよび1-ベンジル  
-3-メチル-チオ尿素1.8gから得られる。  
m.p. 173°C(分解)。

実施例14 4-(2,4-ジクロル-5-スル  
ファモイルフェニル)-3-メチ

ル-2-(2-フェニルエチルイ  
ミノ)-1,3-チアゾリジン-4  
-オール臭化水素酸塩

実験例10に記載した操作と同様にして、2-ブ  
ロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-  
アセトフェノン3.5gおよびノ-メチル-3-  
(2-フェニルエチル)-チオ尿素2gから得  
られる。m.p. 164~165℃(分解)。

実験例15 4-(2,4-ジクロル-5-スル  
ファモイルフェニル)-3-メチ  
ル-2-(2-メトキシプロピル  
イミノ)-1,3-チアゾリジン-  
4-オール臭化水素酸塩

実験例10に記載した操作と同様にして、2  
-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ  
ルアセトフェノン3.5gおよびノ-メチル-3  
-(2-メトキシプロピル)-チオ尿素1.6g

a) 3,4-ジメチル-5-スルファモイル-  
チオ尿素5gをチオニルクロリド600ml中で  
HClの発生が止まるまで加熱し、過剰のチオニル  
クロリドを炭化下に蒸発させ、ジイソプロピル  
エーテル150mlを加えたのを攪拌している

3,4-ジメチル-5-スルファモイル-ベン  
ゾイルクロリドを加加する。m.p. 168℃。

b) ニ-ニトロソ-N-メチル尿素40gから  
得られたジエチルエーテル600ml中のジア  
ンメタンの飽和水溶液に、実験例10に記載した操  
作と同様にして3,4-ジメチル-5-スルファ  
モイル-ベンゾイルクロリド2.5gを加えると、  
得られる3,4-ジメチル-5'-スルファモイル  
-ジアセトフェノンが得られる。m.p. 174  
℃(分解)。

c) 実験例10に記載した操作と同様にして、  
3,4-ジメチル-5'-スルファモイル-ジア

ンから得られる。m.p. 196℃(分解)。

実験例16 4-(2,4-ジクロル-5-スル  
ファモイルフェニル)-3-メチ  
ル-2-メチルイミノ-1,3-チ  
アゾリジン-4-オール

4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイル  
フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩  
2.4gをメタノール600ml中でトリエチルアミ  
ン4gと反応させ、蒸気浴上で50℃5分間加  
熱し水250mlを用いて沈降させる。m.p. 187  
~190℃(分解)。

実験例17 4-(3,4-ジメチル-5-スル  
ファモイルフェニル)-3-メチ  
ル-2-メチルイミノ-1,3-チ  
アゾリジン-4-オール臭化水素  
酸塩

アセトフェノン1.27gをジエチレングリコール  
ジメチルエーテル1000ml中で4g臭化水素酸  
20mlの市溶液と反応させると、2-ブロム-  
3',4'-ジメチル-5'-スルファモイル-アセト  
フェノン(m.p. 169℃)が得られる。

d) 実験例6に記載した操作と同様にして、2  
-ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルファモイ  
ル-アセトフェノン3.1gを1,3-ジメチルチ  
オ尿素1.1gと反応させ、4-(3,4-ジメチ  
ル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチ  
ル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-  
4-オール臭化水素酸塩を加取する。m.p. 252  
~255℃(分解)。

実験例18 3-エチル-4-(3,4-ジメチ  
ル-5-スルファモイルフェニル)  
-2-イソブチルイミノ-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水

実施例

実施例6に記載した操作と同様にして、2-  
ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルファモイル  
-アセトフェノン3/8および1-エチル-3-  
-イソブチルチオ尿素1/8から得られる。  
m.p. 145℃(分解)。

実施例19 3-アリル-2-アリルイミノ-  
(3,4-ジメチル-5-スルファ  
モイルフェニル)-1,3-チアゾ  
リジン-4-オールを水素酸塩

として、2-  
ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルファモイル  
-アセトフェノン3/8および1,3-ジアリル  
チオ尿素1/8から熱定形で得られ、その結晶  
をエーテル下に結晶化させる。m.p. 138~140°  
(分解)。

実施例20 4-(3,4-ジメチル-5-スル

クロリド/100g中で3-ブロム-4-クロル  
-5-スルファモイル-ベンゾイルクロリド  
(m.p. 200℃)に溶解する。

b) 実施例19)に記載した操作と同様にして、  
3-ブロム-4-クロル-5-スルファモイル  
-ベンゾイルクロリド3/8をジアゾメタンで  
処理し3'-ブロム-4'-クロル-5'-スルファ  
モイル-ジアゾアセトフェノン[m.p. 193°  
(分解)]に溶解し且つ後処理する。

c) 実施例19)に記載した操作と同様にして、  
3'-ブロム-4'-クロル-5'-スルファモイル  
アセトフェノン6/8から2,3'-ジブロム-4'-  
クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン  
(m.p. 185℃)が得られ、それを実施例19)  
に記した操作と同様にして1,3-ジメチルチ  
オ尿素2/8と反応させてm.p. 202°(分解)  
の4-(3-ブロム-4-クロル-5-スル

ファモイルフェニル)-3-メチル  
ル-2-メチルイミノ-1,3-チ  
アゾリジン-4-オール

4-(3,4-ジメチル-5-スルファモイル  
フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸塩  
2/8を40℃に加温した水/500ml中2Nアン  
モニア/10mlで処理し且つ室温で2時間攪拌す  
ることにより得られる。m.p. 187℃(分解)。

実施例21 4-(3-ブロム-4-クロル-  
5-スルファモイルフェニル)-  
3-メチル-2-メチルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール  
を水素酸塩

a) 実施例19)に記した操作と同様にして、  
3-ブロム-4-クロル-5-スルファモイル  
-安息香酸(m.p. 270℃)3/8をチオニル

アモイルフェニル)-3-メチル-2-メチル  
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸  
塩に溶解する。

実施例22 4-(3-クロル-4-メチル-  
5-スルファモイルフェニル)-  
3-メチル-2-メチルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール  
を水素酸塩

a) 実施例19)に記した操作と同様にしてチオ  
ニルクロリド70gを介して3-クロル-4-  
メチル-5-スルファモイル-安息香酸(m.p.  
250~252℃)7/8を3-クロル-4-メチル  
-5-スルファモイル-ベンゾイルクロリド  
(m.p. 168℃)に溶解する。

b) 実施例19)に記した操作と同様にして3-  
クロル-4-メチル-5-スルファモイル-  
ベンゾイルクロリド267/8をジアゾメタンで処

除し、3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン (m.p. 184℃) に変換する。

c) 実施例17c)に記載した操作と同様にして3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン7gから2-フロム-3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン (m.p. 174~176℃) が得られる。

d) 実施例6に記載した操作と同様にして2-フロム-3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン3.2gを1,3-ジメチルチオ炭素1.2gと反応させて、4-(3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩 (m.p. 160℃(分解)) に変換する。

スルファモイル-アセトフェノン-2-チオールを加熱し、水で数回洗浄する。d.p. 78~81℃の淡黄色結晶。

b) イソプロパノール50ml中の2-フロム-1-イミダゾリン3gに酸素気流中-10℃で2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン-2-チオール6gを少量ずつ加え、20℃で10時間おして35℃で1時間攪拌し、ジエチルエーテル100mlを用いて3-(2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ [2,1-b] チアゾール臭化水素酸塩を沈殿させる。この結晶を無定形生成物をメタノール下に、そしてアセトン下に結晶化させる。m.p. 215~221℃(分解)。

実施例24 4-(3',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチ

ル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) チオ炭素2gを不活性気体(窒素)下エタノール20mlに溶解し、且つ40%水性水酸化ナトリウム溶液で正しく中和する。つぎに2-フロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン7gを加え20℃で3時間攪拌する。この反応混合物を水100ml中に攪拌下に注ぎ、2-アセチルチオ-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノンの結晶の形成を認め、さらに中和することなく酸素気流中で5%水性水酸化ナトリウム溶液を加え、20℃で90分間攪拌し、且つ2N塩酸を用いてpH 1に調整する。結晶性の2',4'-ジクロル-5'-

ル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 実施例1c)に記載した操作と同様にして、40%臭化水素酸50mlを用いて3',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン2.5gを2-フロム-3',4'-ジクロル-5'-スルファモイルアセトフェノンに変換する。m.p. 180℃。

b) 2-フロム-3',4'-ジクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン3.5gおよび1,3-ジメチルチオ炭素1.2gから4-(3',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。m.p. 169~170℃(分解)。

実施例25 4-(2',4'-ジクロル-5'-スル

フアモイルフェニル)-3-メ  
 チル-2-メチルイミノ-1,3-チ  
 アゾリジン-4-オール。

6) 実施例4d)に記載した操作と同様にして、  
 2,4-ジクロル-5-クロルスルホニル-アセ  
 トフェノン20gを酢酸エステル200ml中で  
 臭素11.2gと反応させ、析出を除去しそして残  
 留した2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-クロ  
 ルスルホニル-アセトフェノンをジイソプロピ  
 ルエーテル下に結晶化させる。m.p. 84~85℃。

b) 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-クロ  
 ルスルホニル-アセトフェノン15.5gを酢酸エス  
 テル150ml中で1,3-ジメチルチオ尿素5.5  
 gと混合し、室温で8時間攪拌し且つ結晶性の  
 4-(2,4-ジクロル-5-クロルスルホニル  
 フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-  
 1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

を分別する。m.p. 202℃(分解)。

0) 4-(2,4-ジクロル-5-クロルスルホ  
 ニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ  
 ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素  
 酸塩44gをガス状アンモニア10gのメタノ  
 ール70ml溶液に攪拌下に加える。1夜室温で  
 放置後溶液の容量を減圧下に約30mlまで濃縮  
 し、且つ水100mlを用いて4-(2,4-ジク  
 ロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メ  
 チル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン  
 -4-オールを沈殿させる。m.p. 186~189  
 °C(分解)。

#### 実施例26

4-(2,4-ジクロル-5-クロルスルホ  
 ニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミ  
 ノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素  
 酸塩44gを実施例250)に記載した操作と同

様にして以下の各化合物と反応させることによ  
 り、下記の各化合物が得られる。

a) 40%メチルアミン溶液4gとの反応によ  
 り4-(2,4-ジクロル-5-メチルスルファ  
 モイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ  
 ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール[m.p.  
 188°C(分解)]が得られる。

b) n-プロピルアミン2.5gとの反応により  
 4-(2,4-ジクロル-5-n-プロピルスルファ  
 モイルフェニル)-3-メチル-2-メチル  
 イミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール[m.p.  
 180°C(分解)]が得られる。

c) β-フェニルエチルアミン1.8gおよびト  
 リエチルアミン4gとの反応により、4-[2,4-  
 ジクロル-5-(2-フェニル-エチルスル  
 ファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-  
 メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オー

ル[m.p. 163°C(分解)]が得られる。

d) ジ-n-プロピルアミン4gとの反応によ  
 り4-(2,4-ジクロル-5-ジ-n-プロピ  
 ルスルファモイルフェニル)-3-メチル-  
 2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-  
 オール[m.p. 165°C(分解)]が得られる。

実施例27 4-(5-N-ベンジル-N-メ  
 チルスルファモイル-2,4-ジク  
 ロル-フェニル)-3-メチル-  
 2-メチルイミノ-1,3-チアゾ  
 リジン-4-オール-臭化水素酸  
 塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-  
 ブロム-5'-N-ベンジル-N-メチルスル  
 ファモイル-2',4'-ジクロルアセトフェノン  
 2.6gを1,3-ジメチルチオ尿素0.5gと反応  
 させ、弱く加熱することにより無定形の沈殿を

結晶化させる。〔m.p. 156℃ (分解)〕。

実施例 28 4-(5-860-ブチルスルファ  
モイル-2,4-ジクロル-フェニ  
ル)-3-メチル-2-メチルイ  
ミノ-1,3-チアゾリジン-4-  
オール臭化水素酸塩

2-ブロム-5'-860-ブチルスルファモイ  
ル-2,4-ジクロル-アセトフェノン 2.3g を  
実施例 10 に記載した操作と同様にして  
結晶化させる。m.p. 173℃ (分解)。

実施例 29 4-(2,4-ジクロル-5-ジメ  
チルスルファモイル-フェニル)  
-3-メチル-2-メチルイミノ  
-1,3-チアゾリジン-4-オール  
臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして 2-

-1,3-チアゾリジン-4-オール  
臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして 5'-  
ベンジルスルファモイル-2-ブロム-2,4-  
ジクロル-アセトフェノン 2.2g を 1,3-ジメ  
チルチオ尿素 0.5g と反応させる。m.p. 201  
℃ (分解)。

実施例 32 実施例 27 から得られた 31 まで  
必要な原料物質の製造

A) 2,4-ジクロル-5'-クロルホルム  
アセトフェノン 4.3g をメタノール 15ml 中で  
下記のように反応させると a)~d) の各化合物が  
得られる。

a) ベンジルアミン 1g およびトリエチルアミ  
ン 1.5g とを 20℃ で 1 夜放置し、水 200ml  
中に注ぎ、塩酸で pH 1~3 に調整し、且つ結  
晶性の 5'-ベンジルスルファモイル-2,4-

ブロム-2,4-ジクロル-5'-ジメチルスル  
ファモイル-アセトフェノン 1.9g を 1,3-ジメ  
チルチオ尿素 0.5g と反応させる。m.p. 202°  
(分解)。

実施例 30 4-(2,4-ジクロル-5-ジメ  
チルスルファモイル-フェニル)  
-3-ジクロヘキシル-2-ジク  
ロヘキシルイミノ-1,3-チアゾ  
リジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして 2-  
ブロム-2,4-ジクロル-5'-ジメチルスル  
ファモイル-アセトフェノン 3.1g を 1,3-ジシ  
クロヘキシルチオ尿素と反応させる。m.p. 182  
℃ (分解)。

実施例 31 4-(5-ベンジルスルファモイ  
ル-2,4-ジクロル-フェニル)  
-3-メチル-2-メチルイミノ

ジクロル-アセトフェノンを分別する。m.p.  
116~117℃。

b) この実施例の A, a) に記載した操作と同様  
にして 40% 水性ジメチルアミン 6g と  
反応させ、2,4-ジクロル-5'-ジメチルス  
ルファモイル-アセトフェノンを単離する。  
m.p. 48~100℃ (ジイソプロピルエーテルか  
ら再結)。

c) この実施例の A, a) に記載した操作と同様  
にして N-ベンジル-N-メチルアミン 1g  
およびトリエチルアミン 1.5g と反応させて  
5'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイ  
ル-2,4-ジクロル-アセトフェノン (m.p.  
109℃) を生成する。

d) この実施例の A, a) に記載した操作と同様  
にして 2,2-ジブチルアミン 3g と反応させ、  
5'-第 2 級ブチルスルファモイル-2,4-ジ

クロル-アセトフェノン (m.p. 103°C) を生成する。

B) 実施例 4 d) に記載した操作と同様にして下記の各化合物から a)~d) の各生成物が得られる。

a) 酢酸エステル 20 部中の 2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン 5.3g および 実施 2.3g から、2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン (m.p. 133°C) が得られる。

b) 酢酸エステル 20 部中の 5'-ベンジルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン 5.2g および 実施 2.3g から、5'-ベンジルスルファモイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセトフェノン (m.p. 103°C) が得られる。

c) 酢酸エステル 15 部中の 5'-N-ベンジル

特開 17468 (23)

-N-メチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン 2.7g および 実施 1.1g から 5'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセトフェノン (前状) が得られる。

d) 酢酸エステル 10 部中の 5'-第 2 級ブチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン 1.7g および 実施 0.8g から、2-ブロム-5'-第 2 級ブチル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン (前状) が得られる。

特許代理人 ベキスト・アグター・エンゲル・シヤフト

代理人 井理士 山下 白

#### 6. 添付書類の目録

明 細 書	1 通
<del>図 面</del>	<del>1 通</del>
上 申 書 (優先権主張宣言)	1 通
委任状及び法人図籍証明書並びにそれらの訳文	各 1 通
優先権主張の爲の第 1 国出願証明書 (但し原明細書添付) 及びその訳文 / 件	各 1 通
願 書 副 本	1 通

#### 7. 前記以外の発明者

住所 西ドイツ国フランクフルト/マイン、ハイムヒエン  
グエーク 39 番

氏名 ローマン・ムシヤグエツク